

抗菌薬投与法の breakpoint MIC の実験的推定
DU-6859a 経口 50 mg×2/日投与における中等度複雑性
尿路感染症に対する breakpoint MIC の検討

西村 昌宏¹⁾²⁾・高橋 聡²⁾・佐野 正人²⁾・広瀬 崇興²⁾・塚本 泰司²⁾・熊本 悦明²⁾

¹⁾ 医療法人社団坂泌尿器科病院*

²⁾ 札幌医科大学医学部泌尿器科

(平成 8 年 10 月 25 日受付・平成 8 年 11 月 25 日受理)

我々は尿路カテーテル非留置の中等度複雑性尿路感染症に対して、新しいニューキノロン系経口抗菌薬の DU-6859a を対象に、臨床治療前に実験的な方法で有効かつ効率的な投与法を求める検討を行った。実験には、すでに報告しているコンピューター制御により尿中抗菌薬濃度推移をシミュレートし得る中等度複雑性尿路感染症実験モデルを用いた。さらに、実験的に求めた投与法で、臨床的にどの程度の治療効果が得られるかを、実際の臨床治療成績と比較し以下の結果を得た。

1) カテーテル非留置複雑性尿路感染症症例から分離された細菌に対する DU-6859a の抗菌力を検討した結果、MIC₇₀は 0.5 µg/ml であった。我々のこれまでの検討で、ある投与法における breakpoint MIC が治療前分離菌の MIC₇₀以上の場合には優れた臨床治療効果が得られる。そこで、少なくともこの値までの MIC の細菌を効果的に除菌できるような投与法を実験的に検討した。

2) その結果、DU-6859a を 1 回 50 mg, 1 日 2 回投与時の尿中濃度推移で作用させた場合、*Pseudomonas aeruginosa* では 2 µg/ml までの細菌が、また *Enterococcus faecalis* でも 2 µg/ml までの細菌が除菌された。したがって、この投与法における実験的 breakpoint MIC は 2 µg/ml であり、この値は MIC₇₀である 0.5 µg/ml を越えているため十分な臨床治療効果が期待された。

3) DU-6859a を 1 回 50 mg, 1 日 2 回投与時の臨床治療成績を検討したところ、完全除菌率 85.4 % (41/48), 有効率 85.4 % (41/48) と高く、我々が実験的に求めた投与法で満足できる成績が得られていた。

以上より、我々の実験モデルを用いた検討で、中等度複雑性尿路感染症に対する有効かつ効率的な投与法を臨床治療前にほぼ推測し得ることが示唆された。

Key words: 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター, 中等度複雑性尿路感染症実験モデル, DU-6859a, Breakpoint MIC, 投与法

近年尿路感染症治療において、抗菌薬の抗菌効果を表す指標である“breakpoint MIC”の設定が試みられてきた^{1,2)}。一口に尿路感染症といっても、単純性の膀胱炎から尿路カテーテルが留置されている場合などの高度複雑性尿路感染症のようにその幅は広く、単一に breakpoint MIC を設定することは不可能である。すなわち、尿路感染症では抗菌薬の抗菌力や体内動態、薬剤特性などと同時に、尿路の病態の複雑性の程度を考慮して breakpoint MIC を設定する必要がある。

単純性尿路感染症では、菌種にもよるが分離細菌の MIC 分布が複雑性尿路感染症と比較してやや低く³⁾、かつ尿路の病態が単純なことから、その治療が比較的容易であることは言うまでもない。すなわち、breakpoint MIC を設定しなが

ら抗菌薬投与法を検討することが必要とするほどの典型的な尿路感染症とは考えにくい。

一方、尿路カテーテルが留置されている場合などの高度複雑性尿路感染症では、分離細菌の MIC 分布が比較的高い³⁾ことや、尿路の病態が複雑なために除菌されがたい。また一見細菌が消失しても、尿路 biofilm 形成⁴⁻⁶⁾などのために再発をきたしやすい。したがって、breakpoint MIC を設定しても、治療学的には“見かけ上の値”となってしまう可能性がある。

したがって、抗菌薬による化学療法を要する尿路感染症で、breakpoint MIC を設定し、適切かつ効率的な投与法を検討すべき対象としては、尿路カテーテル非留置の中等度複雑性

尿路感染症がもっとも通していると考えられる。

このような観点から、これまでに我々は尿路カテーテル非留置の中等度複雑性尿路感染症を対象として breakpoint MIC の設定を検討してきた⁷⁻⁹⁾。さらに、臨床治療成績をほぼ反映し得る中等度複雑性尿路感染症実験モデルを作製して臨床治療前に、ある投与方法における抗菌薬の breakpoint MIC を推定しつつ、効率的な抗菌薬投与方法の検討を行ってきた⁷⁻¹⁰⁾。

これまで行われてきた様々な抗菌薬の臨床治療成績を検討してみると、治療後に得られた breakpoint MIC の値が、結果的に治療前起炎菌の MIC 分布を 70 % 以上カバーしていた場合には、60 % 以上の完全除菌率と 75 % 以上の有効率が得られることがほぼ明らかとなっている⁸⁻¹⁰⁾。言い換えると、臨床治療前にある抗菌薬の抗菌力 (MIC 分布) の検討から MIC₇₀ の値を求め、少なくともその MIC 値までの細菌を除菌できるような breakpoint MIC を持つ投与方法を我々の実験モデルを用いて検討すれば、実際の臨床治療前に有効かつ効率的な投与方法を求めることができるのではないかと考え、すでにその検討成績を発表している⁸⁻¹⁰⁾。

今回もこのような考えに立って、新しいニューキノロン系経口抗菌薬である DU-6859a を対象として、典型的な尿路感染症として中等度複雑性尿路感染症における、現時点の臨床に適した breakpoint MIC の検討を行った。

はじめに、中等度複雑性尿路感染症症例から分離された各種臨床分離細菌を用いて DU-6859a の抗菌力を検討し、MIC₇₀ の値を求め、少なくともその MIC 値の細菌を除菌できる投与方法を実験的に検討した。そして、その投与方法におけるこれまでに得られた中等度複雑性尿路感染症の臨床治療成績と比較検討したところ、期待された臨床成績であることを認め得たので、その分析結果も報告する。

I. 材料と方法

1. DU-6859a の抗菌力

はじめに DU-6859a の抗菌力を検討した。1993 年か

ら 1994 年に札幌医科大学医学部泌尿器科でカテーテル非留置の中等度複雑性尿路感染症症例を対象とし、10⁶CFU/ml 以上の菌数で分離された各種細菌から無作為に選択した 110 株を対象とした。検討細菌の菌種およびそれぞれの検討株数はその時期の分離頻度を参考にし、ほぼそれに沿う菌種、株数で検討を行った。MIC の測定は日本化学療法学会標準法¹¹⁾に従い、接種菌量は 10⁶CFU/ml で行った。

2. DU-6859a の実験的 breakpoint MIC

すでに報告⁷⁻⁹⁾しているが、Fig. 1 に示したコンピューター制御により、生体に抗菌薬を投与した際の尿中濃度推移をシミュレートし得る中等度複雑性尿路感染症実験モデルを用いて行った。Table 1 に示した DU-6859a の薬動学的パラメーター¹²⁾をコンピューターにインプットし、DU-6859a を 1 回 50 mg, 1 日 2 回投与時の尿中濃度推移曲線を作成した。次に膀胱モデル内の細菌 (初期濃度: 10⁶CFU/ml) に DU-6859a をその濃度推移でとりあえず 3 日間作用させ、何 MIC までの細菌を除菌できるかを検討し、除菌できた最大 MIC 値を実験的 breakpoint MIC とした。

なお、検討細菌は複雑性尿路感染症の代表的な分離菌であり、かつ細菌学的な性質がかなり異なると考えられる *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) と *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) を用いて行った。

Table 1. Pharmacokinetic parameters of DU-6859a (one compartment model)

parameter	K _a (h ⁻¹)	K _{el} (h ⁻¹)	V _d (l)	Cl _r (ml/min)	Cl _b (ml/min)
antimicrobial agent					
DU-6859a (50 mg)	2.32	0.43	116.6	328	240

(one compartment model)

(Sapporo Medical University Model)

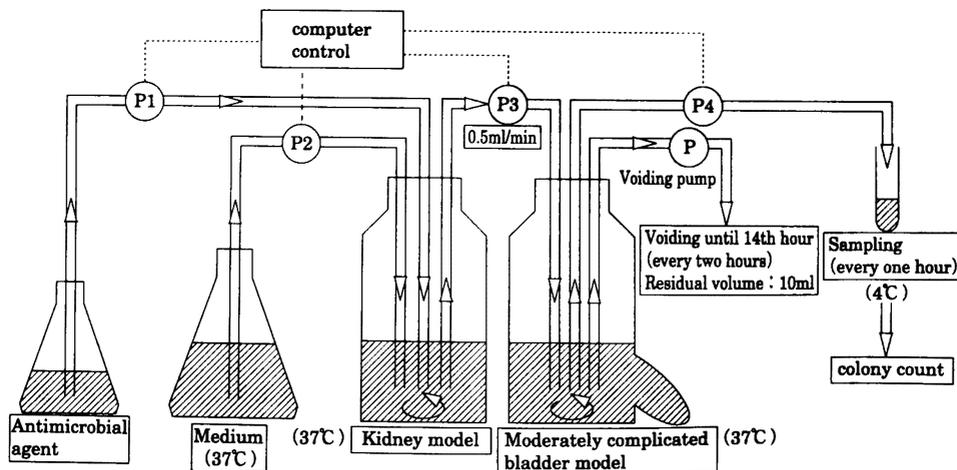


Fig. 1. Experimental model of moderately complicated UTI with computer simulation of antimicrobial concentration in culture medium based on clinical urinary concentration.

3. DU-6859a の臨床的 breakpoint MIC と治療成績
 1993 年 10 月から 1994 年 5 月に行われた DU-6859a 前期第 II 相臨床試験成績¹³⁾ をもとに、我々がこれまでに報告した方法⁷⁻⁹⁾ に従って、DU-6859a を 1 回 50 mg 1 日 2 回投与した場合の臨床的 breakpoint MIC を算出した。また治療成績については同資料¹³⁾ をもとに検討した。

II. 結 果

1. DU-6859a の抗菌力

Fig. 2 は 1993 年と 1994 年に札幌医科大学でカテーテル非留置の中等度複雑性尿路感染症症例から分離された細菌の分離頻度である。菌種および株数がこの分離頻度とほぼ同等になるように、無作為に選択した 110 株について DU-6859a の MIC を測定した。

Fig. 3 にその成績を示した。この成績から MIC₇₀ に

相当する値を求めると、“0.5 μg/ml”であり、実験的 breakpoint MIC がこの値以上になるような投与方法を次に検討した。

2. DU-6859a の実験的 breakpoint MIC

Fig. 4 は *P. aeruginosa* を用いて検討を行った成績である。DU-6859a を 1 回 50 mg 1 日 2 回作用させた場合、4 μg/ml の細菌は 3 日目までに除菌されず、2 μg/ml の細菌は 36 時間目で除菌された。したがって、この場合の実験的 breakpoint MIC は 2 μg/ml と判定された。

同様に、Fig. 5 は *E. faecalis* を用いて検討を行った成績である。4 μg/ml の細菌は 3 日目までに除菌されなかったが、2 μg/ml の細菌は 66 時間目で除菌され、実験的 breakpoint MIC は *P. aeruginosa* の場合と同じく 2 μg/ml と判定された。

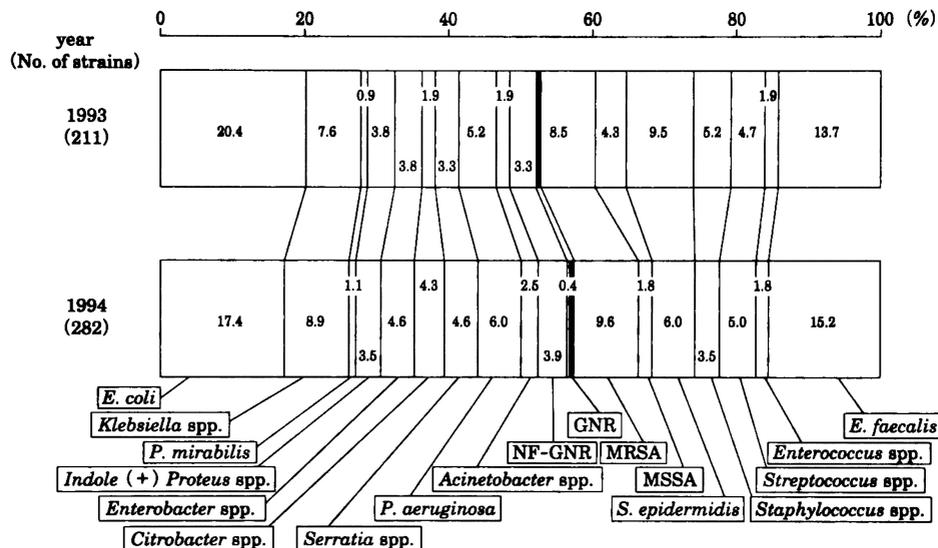


Fig. 2. Ratios of bacterial species isolated from complicated UTI cases without indwelling catheter.

MIC (μg/ml)	≤0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	Total
No. of strains	38	4	12	15	7	8	8	6	8	2		2			110
Cumulative percent (%)	34.5	38.2	49.1	62.7	69.1	76.4	83.7	89.1	96.4	98.2		100			

No. of bacterial strains studied

- E. coli*: 20 (18.2%)
- K. pneumoniae*: 10 (9.1%)
- P. mirabilis*: 3 (2.7%)
- Enterobacter spp.*: 10 (9.1%)
- Serratia spp.*: 5 (4.5%)
- P. aeruginosa*: 7 (6.4%)
- S. epidermidis*: 11 (10.0%)
- MRSA: 11 (10.0%)
- MSSA: 5 (4.5%)
- E. faecalis*: 18 (16.4%)
- Others: 10 (9.1%)

Fig. 3. MIC distribution of DU-6859a against bacteria isolated from complicated UTI cases without indwelling catheter.

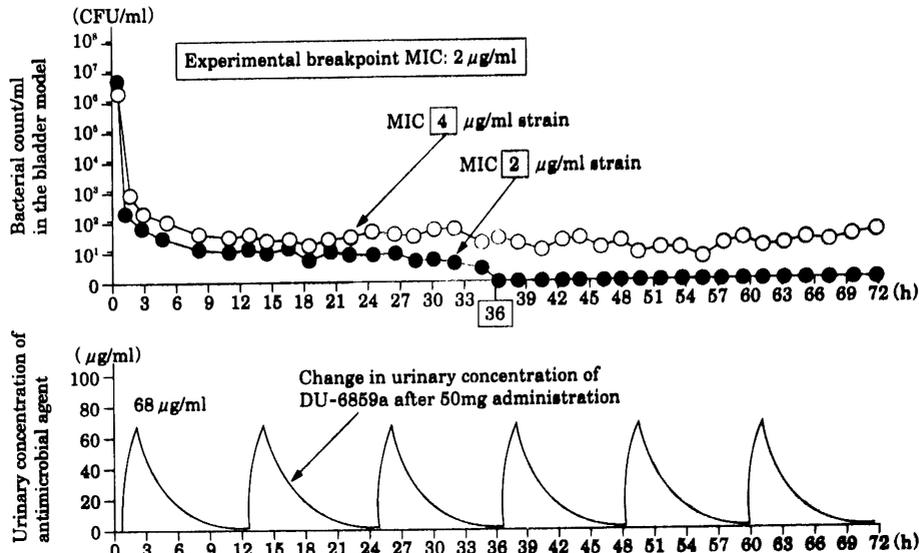


Fig. 4. Breakpoint MIC by DU-6859a (50 mg \times 2/day) treatment in moderately complicated bladder model with diverticulum (*Pseudomonas aeruginosa* infection).

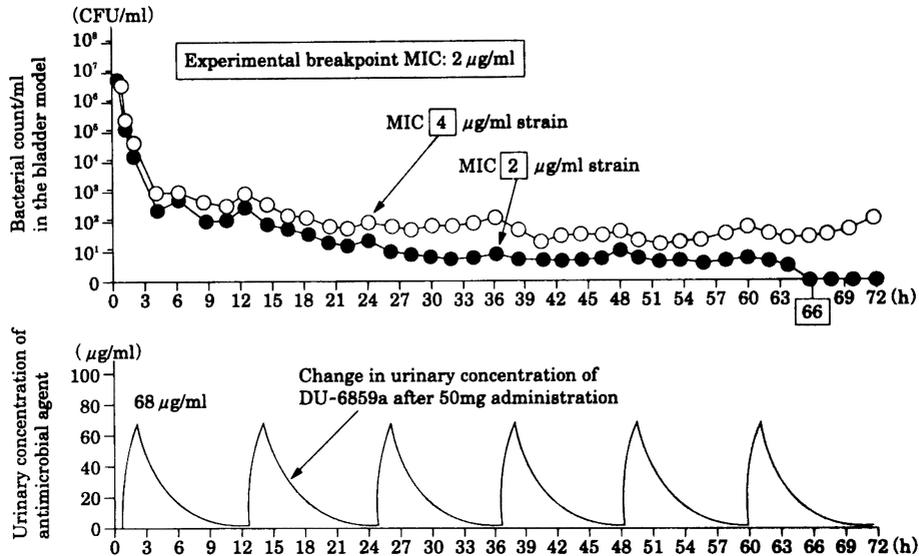


Fig. 5. Breakpoint MIC by DU-6859a (50 mg \times 2/day) treatment in moderately complicated bladder model with diverticulum (*Enterococcus faecalis* infection).

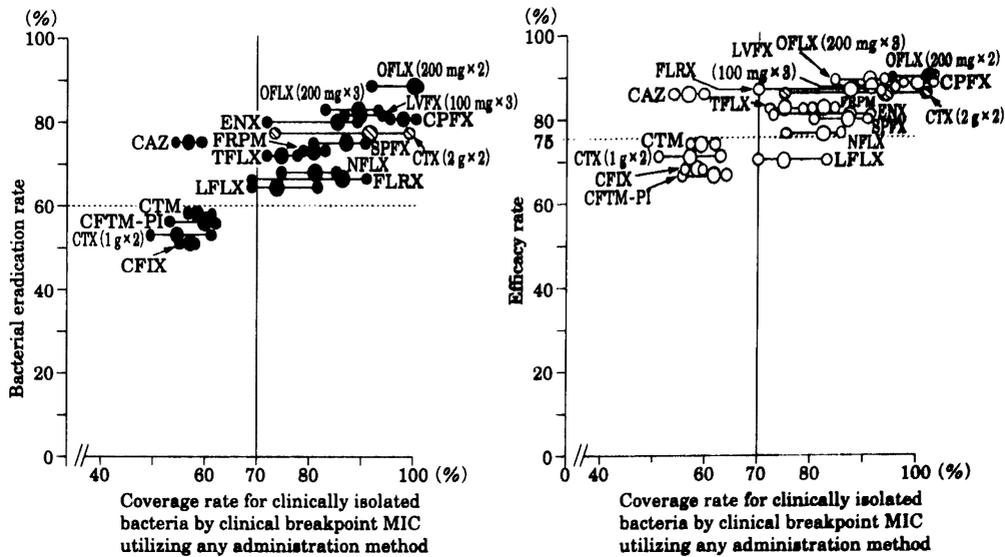
以上より、DU-6859a を 1 回 50 mg 1 日 2 回作用時の実験的 breakpoint MIC は、除菌に要する時間に差異はあるが、異なる菌種においてもおよそ 2 μ g/ml である成績が得られた。また、この実験的 breakpoint MIC (2 μ g/ml) は、Fig. 3 に示した DU-6859a のカテーテル非留置複雑性尿路感染症分離菌の MIC₇₀である 0.5 μ g/ml を十分カバーできる成績である。したがって、この投与方法により臨床的にも優れた治療効果が期待される成績であった。

3. DU-6859a の臨床的 breakpoint MIC と治療成績
そこで、DU-6859a の前期第 II 相臨床試験成績¹³⁾をもとに、すでに報告した我々の方法⁷⁻⁹⁾で臨床的 breakpoint MIC を算出し、あわせて臨床治療成績を検討し

た。Fig. 6 にその成績をまとめた。カテーテル非留置複雑性尿路感染症で DU-6859a を 1 回 50 mg 1 日 2 回、5~7 日間投与された症例は 48 例であった。

複雑性尿路感染症治療では治療効果が不十分であったり、菌交代などで細菌が残存する場合が比較的多い。したがって治療前の起炎菌 MIC 分布から breakpoint MIC を決定することはかなり困難である。

ところで、治療後に残存する細菌の MIC 値は治療前と比較して一般に高い場合が多く、治療によりある MIC 値以下の細菌は治療後にはほとんど残存してこない。そこで、我々は、治療後にはどの MIC 値以下の細菌はほぼ残存しないかという立場から臨床的 breakpoint MIC を決定している。すなわち、残存菌 MIC 分



OFLX: ofloxacin, LVFX: levofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, SPFX: sparfloxacin, CTX: cefotaxime, NFLX: norfloxacin, FLRX: fleroxacin, ENX: enoxacin, FRPM: fropemem, CAZ: ceftazidime, TFLX: tosufloxacin, LFLX: levofloxacin, CTM: cefotiam, CFTM-PI: cefteram pivoxil, CTX: cefotaxime, CFX: cefixime

Fig. 7. Correlation of actual bacterial eradication rate and efficacy rate with coverage rate for MIC distribution of clinically isolated bacteria by clinical breakpoint MIC.

は、尿路カテーテル非留置の複雑性尿路感染治療における breakpoint MIC をほぼ推定することができる⁷⁻⁹⁾。したがって、ある抗菌薬で臨床治療検討を行うのとほぼ同時期中等度複雑性尿路感染症症例から得られた分離細菌に対する抗菌力から MIC₇₀の値をはじめに求める。その上で、少なくともそれまでの MIC 値の細菌を実験的に除菌し得るような投与法を臨床試験前に検討し、その投与法で臨床応用すれば、満足できる治療成績が得られると推測することができる。

今回検討した DU-6859a では、各種臨床分離菌の MIC₇₀値がおよそ 0.5 μg/ml と低く、これは DU-6859a の抗菌力が非常に優れているためと考えられる。また、DU-6859a を 1 回 50 mg 1 日 2 回投与を想定した場合の実験的 breakpoint MIC が *P. aeruginosa*, *E. faecalis* とともに 2 μg/ml であったことから、この投与法で臨床的にも満足できる治療成績が得られることが推察された。これまでに行われた実際の臨床治療成績との比較では、検討症例数が 48 例と少ないものの、この投与法で 85.4% (41/48) の完全除菌率と有効率が得られている¹³⁾。したがって、臨床的に有効な投与法を、我々の実験モデルを用いた検討で、臨床応用前にある程度推定できることが示唆され、この投与法における今後の臨床成績の集積が待たれるところである。

なお今回の検討で、実験的 breakpoint MIC (2 μg/ml) と臨床的 breakpoint MIC (0.78 μg/ml) の値はほぼ同等であるが、臨床検討例が 48 例と少ないため、臨床検討が進み、検討例数が増えた段階で再度比較する必要があると考えている。

一般に breakpoint MIC の値が高いほど、有効性を期待できる MIC 幅が広く、優れた抗菌薬であり、治療成績が高くなるといった印象を受けやすい。しかし、breakpoint MIC は抗菌薬の抗菌力自体が重要な一要素であり、抗菌力が優れている場合には、実際の breakpoint MIC が比較的低い値でも、起炎菌の MIC 分布を広くカバーするため、高い治療効果が得られることは明らかと考えられる。

また、同じ投与法においても薬剤特性や作用機序の点から、菌種により breakpoint MIC が異なるのではないかと意見もある。しかし、*P. aeruginosa* と *E. faecalis* といった細菌学的な性質がかなり異なる菌を用いた検討でも、実験的 breakpoint MIC は同等 (2 μg/ml) であり、breakpoint MIC が菌種により大きく異なることは臨床的にもないのではないかと考えている。言いかえると、菌種により MIC 分布が異なるため、臨床的に菌種別の細菌学的効果は異なるが、breakpoint MIC の値としては大きな隔りはないことが考えられる。

最後に、尿路の分離菌分布や細菌の MIC 分布は、ある程度の時間にともなって少なからず変化する。したがって、同等の臨床効果を保ち続けるためには、適時抗菌力の再評価を行う必要があることと、起炎菌の MIC 分布の変化により治療効果が変動する可能性があるため、投与量や投与回数などの投与法を多少再考する必要も生じ得ると考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究は第 6 回上田記念感染症・化学療法研究奨励基金により行われたものであることを付記し、ここに深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 日本化学療法学会感受性測定検討委員会・守殿貞夫: 特集: 国際討論会 抗菌薬臨床評価の国際ハーモナイゼーション。日本における抗菌薬評価の現況。1) 薬剤感受性試験—尿路感染症領域—。日化療会誌 44: 38, 1996
- 2) 守殿貞夫: 抗菌薬のブレイクポイント。3) 臨床 尿路感染症におけるブレイクポイント。日化療会誌 44 (S-A) : 55, 1996
- 3) 酒井 茂, 熊本悦明, 広瀬崇興: 尿路感染症 特集/正しい抗生物質の使い方。医学と薬学 9: 1073~1083, 1983
- 4) Costerton J W, Irvin R T: The bacterial glycocalyx in nature and disease. *Ann Rev Microbiol* 35: 299~324, 1981
- 5) Nickel J C, Gristina A G, Costerton J W: Electron microscopic study of an infected foley catheter. *Canad J Surgery* 28: 50~52, 1985
- 6) 西村昌宏, 熊本悦明, 佐野正人, 広瀬崇興, 大屋哲: 高度複雑性膀胱感染実験モデル (尿路 Biofilm 形成モデル) による尿路 Biofilm に対する対応の研究—尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いた実験的検討, および臨床的検討。感染症誌 68: 386~398, 1994
- 7) 熊本悦明: 化学療法—未来への展望。—尿路感染症を中心に。Pharma Medica 10: 148~168, 1994
- 8) 西村昌宏, 熊本悦明, 広瀬崇興, 佐野正人, 大屋哲: 中等度複雑性尿路感染症治療における MIC breakpoint と抗菌薬投与方法の研究—尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いた検討—。感染症誌 68: 366~385, 1994
- 9) 西村昌宏: 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター付き, 尿路感染症実験モデルを用いた理論的抗菌薬化学療法の研究—臨床成績との比較検討—。札幌医学雑誌 63: 53~72, 1994
- 10) 熊本悦明, 西村昌宏, 広瀬崇興, 守殿貞夫, 荒川創一, 熊澤浄一, 松本哲朗: 中等度複雑性尿路感染症治療における SY-5555 の MIC breakpoint の基礎的・臨床的検討—Enterococcus faecalis 感染症例を中心に—。感染症誌 68: 639~653, 1994
- 11) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 12) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Umemura K, Hakusui H, Tanaka M: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *Antimicrob Agent Chemother* 39: 170~174, 1995
- 13) Kawada Y, Saito I, Kamidono S, Ohmori H, Kumazawa J: Preliminary report on DU-6859a for urinary tract infection. *J Infect Chemother* 1: 139~146, 1995
- 14) Grasso S, Meinardi G, Carneri I, Tamassia V: New in vitro model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. *Antimicrob Agent Chemother* 13: 570~576, 1978
- 15) 坂 義人: 抗菌剤の投与方法に関する研究—投与形式の試験管内実験による検討—。日泌尿会誌 69: 1467~1486, 1978
- 16) 坂 義人, 横井山繁行, 早野和夫: 抗菌剤の投与方法に関する研究 (II) —マウスを用いた感染治療実験—。日泌尿会誌 72: 669~679, 1981
- 17) Pinase C, Albini E, Marca G: Correlation between bactericidal activity of fosfomycin trometamol in an in vitro model of the urinary bladder and susceptibility testing. *Eur Urol* 13: 80~85, 1987
- 18) 徳山宏基: New quinolon 薬の至適作用法に関する研究—試験管内膀胱モデルを用いた検討—。Chemotherapy 42: 711~722, 1994
- 19) 西村昌宏, 熊本悦明, 広瀬崇興, 大屋 哲: In vitro 高度複雑性膀胱感染実験モデルを用いた最高尿中濃度値および time above MIC が抗菌効果におよぼす意義についての実験的研究—尿中抗菌薬濃度自動シミュレーターを用いた検討—。感染症誌 68: 353~365, 1994
- 20) Kumamoto Y, Ohkawa M, Kumazawa J: Studies on the clinical efficacy of cefotaxime in complicated urinary tract infections. Antibacterial treatment of infection in the hospital introduction of a new cephalosporin: cefotaxime. (Mouton R P ed.) *Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton*, p. 90~114, 1981
- 21) 熊澤浄一, 松本哲朗, 守殿貞夫, 荒川創一, 大森弘之, 公文裕巳, 永山在明, 小川暢也: 複雑性尿路感染症に対する pazufloxacin の用量検討試験。日化療会誌 44: 158~170, 1996
- 22) 斎藤 厚 (抗菌薬感受性測定法検討委員会委員長): 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1993 年)
- 23) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests-4th ed.; Approved Standards. NCCLS document M2-A4. Villanova. Pa.; NCCLS, 1990
- 24) Breakpoints in in-vitro antibiotic sensitivity testing. Report by a Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 21: 701~710, 1988
- 25) WHO Expert Committee on Biological Standardization: Technical Rep. Series 673, p. 144~178, WHO, Geneva, 1982

Experimental estimation of breakpoint MIC of antimicrobial chemotherapy:
Study on breakpoint MIC of DU-6859a (50 mg twice daily) for moderately
complicated urinary tract infection

Masahiro Nishimura¹⁾²⁾, Satoshi Takahashi²⁾, Masato Sano²⁾, Takaoki Hirose²⁾,
Taiji Tsukamoto²⁾ and Yoshiaki Kumamoto²⁾

¹⁾ Saka Urological Hospital, North 30 West 14, Sapporo, Hokkaido 001, Japan

²⁾ Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University

We experimentally investigated an effective method of antimicrobial chemotherapy utilizing a new form of oral fluoroquinolone, DU-6859a, for the treatment of moderately cases of complicated urinary tract infection (UTI) without an indwelling a catheter. Prior to the clinical investigation, an *in vitro* investigation was performed using an experimental model of moderately complicated UTI. This computer-controlled model can simulate fluctuations in the urinary concentration of antimicrobials. As a result of the *in vitro* investigation, we decided upon a regimen of DU-6859a. Afterwards, a clinical investigation utilizing this regimen was performed, and the results were then compared. The following results were obtained.

1) We examined the MIC₇₀ of DU-6859a with bacteria isolated from non-catheterized complicated UTI patients. The MIC₇₀ was 0.5 µg/ml. According to our previous reports, this regimen, in which the breakpoint MIC is higher than the MIC₇₀ of causative bacteria, is effective for clinical treatment.

2) The breakpoint MIC of the regimen, 50 mg DU-6859a twice per day, was measured using our experimental model. *Pseudomonas aeruginosa* strains, whose MICs were lower than 2 µg/ml, and *Enterococcus faecalis* strains, whose MICs were lower than 2 µg/ml, were eradicated utilizing this regimen. Thus, the breakpoint MIC of this regimen was 2 µg/ml, having a higher value than the MIC₇₀ described above. These results suggest that this regimen is effective for clinical treatment.

3) A clinical investigation was also performed utilizing a regimen of 50 mg DU-6859a twice per day. The eradication rate was 85.4% (41/48), and the efficacy rate was 85.4% (41/48). These results suggest that this regimen of DU-6859a, as determined by our experimental model, is effective for clinical treatment.

Utilizing our experimental model makes it possible to determine the most effective regimen for the treatment of moderately complicated UTI prior to clinical treatment.